**Aus der Universitäts-Frauenklinik in Marburg**
Direktor: Geh. Med. Rat Prof. Dr. E. Kehrer.

# Zur Frage des Askorbinsäurebedarfs während der Schwangerschaft

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES
IN DER GESAMTEN MEDIZIN DER
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER PHILIPPS-UNIVERSITÄT MARBURG

vorgelegt von

**Ernst-Günther Kirchbrücher**
aus Lünen/Westf.

Marburg (Lahn) 1939
Buchdruckerei Hermann Bauer

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am 6. Febr. 39.
Referent: Dozent Dr. Winkler.
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

*Meinen Eltern!*

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547922_0139

Zu den bereits isolierten, in ihrer Konstitution bekannten und synthetisierten Vitaminen gehört das von v. Szent-Györgyi mit der Askorbinsäure identifizierte Vitamin C. Die auffallende Eigenschaft der Askorbinsäure ist ihre hohe Reduktionsfähigkeit. Sie kann andere Substanzen reduzieren, wobei sie selbst oxydiert wird. Durch die Zellen kann die oxydierte Askorbinsäure wieder in ihre ursprüngliche Form reduziert werden. Szent-Györgyi 1) behauptet, daß verschiedene Fermente durch Sauerstoff inaktiviert werden, und daß die Askorbinsäure diese Fermente wieder reduziert und somit aktiviert. Es ist mit Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß auf dieser Fähigkeit der Askorbinsäure eine bedeutsame Funktion für die intrazellulären Lebensvorgänge beruht. Trotzdem die Vitaminforschung in den letzten Jahren so große Fortschritte gemacht hat, und wir die chemische Natur des Vitamin C sehr gut kennen, sind wir über die genaue Funktion dieses Stoffes für den Organismus noch im Unklaren. E. Tonutti 2) konnte nachweisen, daß alle Aufbauvorgänge und Synthesen der Zelle an die Anwesenheit von Vitamin C gebunden sind. Der Bedarf geht parallel dem Ausmaß der Zellsynthesen. Wir sehen hieraus eindeutig, daß diese Substanz für das Leben der Zelle nicht entbehrlich ist, und daß ihr Fehlen zu schweren Schädigungen des Organismus führen muß.

Ueber die Mengen, die dem Organismus an Vitamin C zugeführt werden müssen, um gesund und leistungsfähig zu bleiben, herrscht unter den verschiedenen Autoren noch keine vollständige Uebereinstimmung. Auf ein Tagesquantum von 20—40 mg Vitamin C kommt Göthlin 3), der seinen Bestimmungen die Kapillarresistenzprüfung zugrunde legt. Man muß annehmen, daß der Wert für die optimale Vitamin C-Zufuhr höher liegt, denn das Auftreten der Kapillardurchlässigkeit ist schon das Zeichen einer relativ weit fortgeschrittenen Hypovitaminose, sodaß zur Erhaltung des Normalzustandes wohl mehr Vitamin C notwendig ist als zur Wahrung der Kapillarresistenz. Die von van Eekelen 4) zur Ermittlung des Tagesbedarfs zugrunde gelegte Bestimmungsmethode beruht auf dem Umstand, daß der menschliche Organismus bei Vitamin C-freier Ernährung nach und nach an Vitamin verarmt. Der tägliche Verbrauch im Körper läßt sich aus der

Menge Askorbinsäure, welche am Ende der Vitamin C-freien Ernährungsperiode bis zur Sättigung zugeführt werden muß, errechnen. Die übermäßige Saturierung des Organismus mit Vitamin C wird daran erkannt, daß die Reduktionskraft des Harnes steil ansteigt. Auf diese Weise stellt der Autor an mehreren Personen in vielen Versuchen fest, daß ein erwachsener Mann von 70 kg einen Tagesbedarf von ungefähr 60 mg Askorbinsäure hat (entspr. 0,83—0,84 mg/kg). Widenbauer 5) wählte eine etwas andere Methode, indem er sein Untersuchungsobjekt nach verschiedenen Vorkontrollen und Saturierung Vitamin C-arm ernährte und nun den zusätzlichen Tagesverbrauch bestimmte, welcher zur Aufrechterhaltung der Ausfuhr nötig ist. Widenbauer kommt so auf einen zusätzlichen Tagesverbrauch von 28 mg pro erwachsenen Menschen und stellt fest, daß diese Zahl bei Stoffwechselveränderungen verschiedener Art wesentlich erhöht wird. Einen Mittelweg zwischen beiden genannten Methoden schlägt Heinemann 6) vor, indem er seiner Vitamin C-frei ernährten Versuchsperson während längerer Versuchsperioden täglich eine kleine, ungenügende Menge Askorbinsäure zuführt und so eine zu starke Verarmung verhindert. Aus der Versuchsdauer und der bis zur Ausscheidung am Ende des Versuches zugeführten Askorbinsäuremenge errechnet Heinemann einen Tagesbedarf um 60 mg. Meiling 7) stellt auf Grund von Ernährungsversuchen an Mensch und Tier fest, daß 40 g seiner Weißdornbeerenmarmelade, welche 56 mg Askorbinsäure enthalten, den Tagesbedarf des Menschen zu decken vermögen. Van Wersch 8) gelangt nach derselben Methode wie van Eekelen zur Bestimmung eines Tagesbedarfs von 56 mg. Schröder und Mitarbeiter 9) und auch Szent-Györgyi 10) legen ihren Studien einen Tagesbedarf von mindestens 50 mg zugrunde. Die neuesten Untersuchungen über den C-Bedarf stammen von Wachholder und Hamel 11), die erst den Sättigungsstand herstellen und dann mit der Vitamin C-Zufuhr schrittweise zurückgehen, wobei jedesmal der „Behalterest", d. h. die Differenz zwischen Zufuhr und Ausscheidung bestimmt wird. Die Autoren bezeichnen 50—55 mg Vitamin C als den zur Aufrechterhaltung der Sättigung erforderlichen Minimaltagesbedarf, wobei aber besonders betont wird, daß schwere körperliche Arbeitsleistung oder auch schon geringe Infektionen den Bedarf außerordentlich zu steigern vermögen.

Entziehen wir dem Organismus die Zufuhr von Askorbinsäure, so erhalten wir nach einiger Zeit das Erscheinungsbild der Avitaminose, das in seinem manifesten Zustand im Skorbut oder in der Möller-Barlow'schen Krankheit der Säuglinge seinen

Höhepunkt erreicht. Zwischen Gesundheit und Avitaminose liegt ein weites Feld von Hypovitaminosen, auf denen klinisch-diagnostisch das Schwergewicht ruht. Unter C-Hypovitaminosen versteht man Krankheitsbilder, die durch ein Vitamin C-Defizit des Organismus bedingt sind, ohne daß die typischen Symptome der Avitaminose vorliegen. (Stepp 12). A. Höjer 13) versucht für die C-Hypovitaminosen folgende Erklärung zu geben. Vitamin C ist ein Antriebsstoff für den Zellstoffwechsel. Verfügen die Zellen über genügende Mengen Vitamin C, so geht deren Funktion normal vor sich. Besteht aber C-Hypovitaminose, so sinken die Zellen zu einer, wie Höjer sagt, „niedrigen Dignitätsstufe" herab. In diesem Stadium arbeiten sie langsamer und liefern nicht vollständig abgebaute und für den Körper schädliche Stoffwechselprodukte. Diese Theorie Höjers wird von J. Gander und W. Niederberger 14) bestätigt, die im Vitamin C ein physiologisches und körpereigenes Stoffwechselstimulans sehen. Sieburg 15) hat an Sportlern beobachten können, daß Vitamin C-Mangel ein deutliches Nachlassen der psychischen und physischen Spannkraft zur Folge hat. Patienten mit starkem Defizit fühlen sich müde und abgespannt. Entschlußfähigkeit, Appetit und Schlaf sind vermindert. Rein objektiv sind Blässe, mangelnder Tonus, Verminderung von Blutdruck und Hämoglobin zu konstatieren. Die Herabsetzung der allgemeinen Vitalität in der Hypovitaminose führt zu einer erheblichen Steigerung der Anfälligkeit für Infektionskrankheiten aller Art. (Pfannenstiel 16), Jusatz 17), Rominger 18). Lauber und Mitarbeiter 19) stellten bei verschiedenen chirurgischen Erkrankungen einen erhöhten Askorbinsäurebedarf des Organismus fest. Trück 20) konnte diese Angaben nur für länger dauernde bzw. schwerste akute Infektionen, sowie bei bestehender Kachexie infolge Tumoren bestätigen. Die Entstehungsbedingungen für C-Hypovitaminose sind sowohl exogener als auch endogener Natur: Exogen: Ungenügende Zufuhr der Askorbinsäure in der Nahrung. Endogen: Störungen in der Resorption des zugeführten Vitamins. (Stepp und Schröder 21)).

Aus verschiedenen Arbeiten in der Literatur geht hervor, daß speziell in der Zeit der Schwangerschaft ein erhöhter Vitamin C-Verbrauch des Organismus vorliegt. Außer den oben erwähnten Entstehungsbedingungen für eine C-Hypovitaminose, kommen für die Schwangerschaft noch zwei Momente hinzu, die die Entwicklung eines Vitamin C-Defizits begünstigen. Erstens Abgabe von Askorbinsäure an die Frucht und die mütterlichen endokrinen Organe, die zum Teil von Neuweiler 22) im Gegensatz zu andern Autoren als Speicherorgane angesehen

werden. Zweitens erhöhter Verbrauch der Askorbinsäure durch erhöhte Stoffwechselbeanspruchung und damit gesteigerte Zelltätigkeit. (Tonutti, Höjer).

Török und Neufeld 23) stellten mit der Bestimmung der Blutkatalase (Prüfung der die Blutkatalase erhöhenden Wirkung der Askorbinsäure) in 16 von 75 Fällen, also in 21,3%, ein leichtes Defizit fest. Die beiden Autoren halten eine milde C-Medikation während der Gravidität in erster Reihe während der Wintermonate für angezeigt. Weit höhere Zahlen erhielten Gaehtgens und Werner 24), die nach der von Jezzler und Kapp 25) angegebenen Methodik der protahierten Serienbelastung den Vitamin C-Haushalt in der Gravidität beobachteten. Die Methode von Jezzler und Kapp besteht darin, daß den Frauen täglich eine bestimmte Menge Vitamin C verabreicht und an Hand der Ausscheidung im Urin festgestellt wird, nach wieviel Tagen 50% der täglich zugeführten Askorbinsäure ausgeschieden werden. Das Defizit wird also in Tagen angegeben. Hiernach fanden Gaehtgens und Werner bei Erstgebärenden in etwa 62% ein Mittel von 5,94 Tagen, bei Mehrgebärenden in etwa 70% der Fälle ein Mittel von 5,3 Tagen, während für nicht-gravide Frauen 4 Tage als normal gelten. Bei entsprechenden Untersuchungen in der Lactationsperiode fanden sie, daß ein Vitamin C-Defizit in der Gravidität in einem gleichen Prozentsatz vorkommt wie während der Lactation, und daß ein durch die Gravidität bedingtes Defizit durch das Stillen keine Steigerung erfährt. Im Gegensatz hierzu stehen Untersuchungen von Neuweiler 26), der sich der Methode von van Eekelen, Emmerie und Wolff 27) bediente, die auf der Feststellung des Askorbinsäureblutspiegels beruht. Die letztgenannten Autoren fanden nämlich, daß bei Sättigung des Organismus mit Vitamin C der Askorbinsäurespiegel im Blut durchschnittlich 1,2—1,4 mg% beträgt. Werte von 0,6—1,2 mg% sind als ungefähr normal anzusehen, während Konzentration von 0,4—0,6 mg% als präskorbutisch zu bezeichnen sind. Werte unter 0,4 mg% fanden sie nur bei Skorbutfällen. Nach dieser Methode untersuchte Neuweiler eine Reihe von schwangeren, stillenden und nichtstillenden Frauen. Er konnte ebenfalls ein Defizit in der Gravidität nachweisen, aber darüber hinaus stellte er fest, daß der Bedarf an C bei Stillenden noch größer ist als bei Schwangeren. Diese Angaben decken sich mit Beobachtungen von Baumann und Rappold 28), Widenbauer und Kühner 29), die in 50% aller Fälle ein Vitamindefizit in der Schwangerschaft feststellen konnten, das in der Stillzeit noch größer wurde. Bucher 30) untersuchte ein Jahr lang bei schwangeren Frauen den Urin auf Vitamin C

und fand, daß fast alle Gravidae mit einzelnen Ausnahmen ein Vitamin C-Defizit hatten. Er ermittelte je nach Jahreszeit, körperlicher Betätigung und Konstitution einen Tagesbedarf, der zwischen 100—300 mg Vitamin C schwankt. Nach Bucher beträgt der Bedarf an Vitamin C in der Schwangerschaft das Doppelte bis Sechsfache des Normalen. Gaehtgens 31) ermittelte nach der weiter vorn beschriebenen Methode von Widenbauer den Vitamin C-Tagesbedarf 10 gesunder schwangerer Frauen, und gelangte zu folgendem Ergebnis: 1. Der zusätzliche Tagesbedarf in der Schwangerschaft schwankt zwischen 33—64 mg Askorbinsäure. 2. Der zusätzliche Tagesverbrauch an Vitamin C liegt in der Gravidität im Bereich der normalen Schwankungsbreite nicht-schwangerer erwachsener Menschen. 3. Der Eigenverbrauch schwangerer Frauen an Vitamin C gegenüber der Norm ist nicht erhöht, d. h., daß der Schwangerschaftsstoffwechsel mit einem erhöhten Vitamin C-Bedarf nicht verbunden ist. 4. Das Schwangerschaftsdefizit an Vitamin C ist lediglich durch Abwanderung der Askorbinsäure in die placentaren und fetalen Speicherorgane bedingt. 5. Eine zusätzliche Versorgung des schwangeren Organismus mit etwa 100 mg Vitamin C ist zur Vermeidung eines Defizits notwendig. Bei Zugrundelegung der verschiedenen Nahrungszusammensetzung zu verschiedenen Jahreszeiten, die in den vorgenannten Arbeiten nicht immer und nur ungenügend berücksichtigt wurden, konnte H. Winkler und Heins 32) zeigen, daß Wöchnerinnen bei normaler Ernährungsgrundlage im Sommer kein Vitamin C-Defizit aufweisen, während in den Wintermonaten ein leichtes Defizit bei stillenden Frauen auftritt. Winkler hält deshalb eine Vitamin C-Zufuhr im Winterhalbjahr (Nov.—April) zur Vermeidung einer drohenden C-Hypovitaminose für erforderlich, im Sommerhalbjahr für überflüssig (Mai—Okt.).

Von Interesse sind in diesem Zusammenhang ältere Mitteilungen von Mouriquand und Schoen 33), die die merkwürdige Beobachtung gemacht haben, daß Meerschweinchen bei Skorbut erzeugender Kost im Zustand der Schwangerschaft einen auffälligen Skorbutschutz genießen. Es ist von Mouriquand die Vermutung ausgesprochen worden, daß der schwangere Organismus von der Zufuhr von Vitamin C in der Nahrung unabhängig werde. Er spricht von der „action protectrice", die besonders der Frucht zuzuschreiben sei, die die Fähigkeit habe, Vitamin C zu synthetisieren. Gegen eine Synthese größerer Mengen von Vitamin C spricht nach Mouriquand die Tatsache, daß man bei den Föten selber nicht so selten Skorbutzeichen findet. Rohmer, Bezssonoff und Stoerr 34) glaubten auch bei Föten und Säuglingen bis zum

10. Monat eine C-Selbstsynthesefähigkeit annehmen zu können. Gegen diese Theorie sprechen Untersuchungen von Neuweiler 35) über den Vitamin C-Stoffwechsel bei Neugeborenen. Bei Untersuchungen an 9—10 Tage alten Neugeborenen ließ sich ein deutlicher Unterschied in der Ausscheidung von Askorbinsäure erkennen zwischen Brustkindern, die viel Vitamin C, und Flaschenkindern, die wenig Vitamin C mit der Kuhmilch erhielten. Es könnte eine solche Abhängigkeit der Reduktionswerte im Urin von der zugeführten Askorbinsäuremenge nicht in diesem Maße vorkommen und mit einer derartigen Regelmäßigkeit zu beobachten sein, wenn der Säugling das Vitamin C selbst synthetisieren könnte. Gaehtgens 36) deutet in einer Mitteilung auf die Beziehung intestinal bedingter Hypovitaminosen zur Schwangerschaft hin. Jeder enteritische Prozeß in der Gravidität kann den physiologischen Mehrbedarf des mütterlichen Organismus an Askorbinsäure steigern und damit die Ausbildung eines schweren hypovitaminotischen Zustandes unterstützen. In einem Fall von deutlichem C-Defizit einer Graviden, das durch völlig mangelhafte Ernährung entstanden war, konnte H. Winkler 37) nach der Geburt beim Kinde das Auftreten einer Melaena manifesta ex constitutione beobachten. Da bei der Mutter durch die protahierte C-Belastung nach Jezzler und Kapp eindeutig ein Defizit festgestellt war, und die Symptome der Melaena denen einer C-Hypovitaminose fast gleich sind, wurde das Kind mit täglichen Gaben von 100 mg Redoxon behandelt. Der einwandfreie und klare therapeutische Erfolg veranlaßte Winkler an eine Beziehung der Melaena neonatorum zur C-Hypovitaminose zu denken. Obwohl wir mit unseren Belastungsversuchen bei schwangeren Kaninchen die Beobachtungen über einen erhöhten C-Verbrauch in der Schwangerschaft bestätigen können, möchten wir doch darauf hinweisen, daß in der Literatur Stimmen vorhanden sind, die vor einer zu starken Ueberwertung des Defizitbegriffes warnen. So meint E. Glanzmann 38), man müßte sich hüten, allzu rasch Krankheiten auf Grund der bis jetzt gebräuchlichen Untersuchungs- und Belastungsmethoden zur Hypovitaminose zu stempeln, wenn man nicht bald Enttäuschungen über therapeutische Versager erleben will. Auch Gaehtgens mußte zu der Feststellung gelangen, daß jeder Mensch nach den bisherigen Methoden ein Vitamin C-Defizit aufweisen kann, das aber keine pathologische Bedeutung hat. Er spricht daher sehr treffend von einem physiologischen Defizit. An anderer Stelle warnt Gaehtgens 39) davor, in den Vitaminen ein Allheilmittel zu sehen und deutet darauf hin, daß zur Zeit die Indikation zur Vitaminbehandlung mehr und mehr zu verschwimmen droht

infolge zu mangelhafter Umreißung der Anzeigenstellung bei Zuständen nicht spezifischer Mangelkrankheiten, d. h., bei sekundären Hypo- und Avitaminosen. Die Anwendung der Askorbinsäure zeitigt nur dort Erfolge, wo eine exakte Indikation Erfolge garantiert oder zum mindesten verspricht. Bei unklaren Fällen sollte man nach Ausschluß anderer Ursachen genau die Ernährung in der Schwangerschaft überprüfen. Zeigt sich, daß die Ernährung qualitativ minderwertig und arm an Vitaminen war, so wird man wohl auch mit einem Mangel an Vitamin C rechnen dürfen.

Während die bisherigen Arbeiten, die über den Vitamin C-Haushalt in der Schwangerschaft berichten, stets nur einen Ausschnitt und meistens das letzte Drittel der Gravidität erfaßten, haben wir uns zur Aufgabe gesetzt, einen Ueberblick über den Vitamin C-Bedarf für die gesamte Zeit der Schwangerschaft zu geben. Es lag uns daran, bei Säugetieren mit kurzer Tragzeit bei gleicher Kost und gleicher Belastung auf Schwankungen der Askorbinsäureausscheidung in den verschiedenen Abschnitten der Schwangerschaft zu achten.

## Eigene Versuche.

Als geeignete Versuchsobjekte wählten wir Kaninchen, die eine durchschnittliche Tragzeit von 28—30 Tagen haben. Bei den Versuchstieren handelte es sich in den 6 angeführten Fällen um über 1 Jahr alte, geschlechtsreife Weibchen, von 4 kg Gewicht. Um alle Mengen des täglich gelassenen Urins zu sammeln, und um Verunreinigungen durch Beimengungen von Futter und Kot zu verhindern, wurden die Tiere während der ganzen Versuchsdauer in Stoffwechselkäfigen gehalten. Um den Askorbinsäurebedarf während der Schwangerschaft zu bestimmen, belasteten wir bei gleichem Askorbinsäureangebot durch die Nahrung mit 50 mg Redoxon pro die. Es wurde die intramuskuläre Injektion der peroralen Verabreichung vorgezogen, um jegliche Versuchsbeeinträchtigung durch Resorptionsstörungen zu vermeiden. Zur Bestimmung der Askorbinsäurewerte im Urin bedienten wir uns der von Jezzler und Niederberger 40) modifizierten Tillmannsmethode. Daß diese Methode, wie alle anderen, die sich auf die reduzierende Eigenschaft der Askorbinsäure gründen, streng genommen unspezifisch ist, war hier wohl bekannt. Sie wurde trotzdem angewandt, weil es sich ja nur um die Ermittlung von Relativwerten handelt. Außerdem konnten H. Winkler und Seebach 41) in einer Ueberprüfung verschiedener zur Zeit verfügbaren Askorbinsäurebestimmungen nachweisen, daß die anderen Methoden keine wesentlichen Vorteile zu bieten vermögen, und das Tillmanns'sche Verfahren für das klinische Laboratorium am genauesten arbeitet. Die Titrationen wurden täglich 2 mal, morgens und abends, durchgeführt. Zur Konservierung des gelassenen Urins setzten wir den Auffanggefäßen nach jeder Entleerung Eisessig zu.

### Durchführung der Einzeltitration.

2 ccm Urin, 8 ccm Aqua dest. und 0,3 ccm Eisessig wurden in die Vorlage gegeben, und mit Dichlorphenolindophenollösung „Roche" titriert, wobei der abgelesene Wert den mg% Askorbinsäure des jeweiligen Urins entspricht. Von jedem Urin wurden Parallelbestimmungen gemacht, und der erhaltene Mittelwert mit Berücksichtigung der gesamten Urinmenge in mg angegeben.

## Besprechung der Ergebnisse.

Tab. 1

| Tage der Schwanger-schaft | 172 | 174 | 180 | 181 | 182 | 183 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | → 1,75 | | | |
| | → 3,25 | → 3,43 | 3,00 | | | |
| | 3,74 | 4,06 | 4,18 | | | |
| | 3,57 | 3,83 | 5,27 | | | |
| 1. | + 3,21 | + 2,31 | + 5,38 | + 1,90 | + 3,64 | + 3,58 |
| 2. | 5,25 | 3,54 | 3,00 | 3,37 | 4,61 | 3,92 |
| 3. | 6,23 | 6,31 | 2,48 | → 2,34 | → 5,03 | → 3,63 |
| 4 | 4,74 | 3,47 | 2,65 | 2,53 | 5,74 | 3,50 |
| 5. | 3,72 | 4,08 | 3,00 | 2,15 | 3,58 | 3,39 |
| 6. | 3,71 | 3,24 | 3,12 | 2,13 | 2,94 | 3,28 |
| 7. | 3,53 | 4,12 | 3,43 | 2,03 | 3,33 | 3,92 |
| 8. | 3,45 | 4,45 | 3,24 | 4,46 | 3,70 | 5,24 |
| 9. | 3,72 | 4,80 | 3,30 | 4,86 | 3,85 | 4,50 |
| 10. | 3,90 | 4,62 | 3,14 | 4,14 | 4,62 | 4,62 |
| 11. | 4,12 | 4,73 | 3,39 | 4,31 | 4,43 | 4,21 |
| 12. | 3,85 | 4,98 | 2,92 | 3,85 | 4,57 | 3,93 |
| 13. | 3,81 | 5,21 | 2,83 | 4,00 | 4,10 | 3,90 |
| 14. | 3,76 | 5,13 | 3,56 | 3,75 | 3,98 | 3,64 |
| 15. | 3,60 | 4,87 | 2,06 | 3,80 | 3,80 | 3,75 |
| 16. | 3,73 | 4,72 | 1,88 | 4,13 | 4,28 | 3,80 |
| 17. | 4,10 | 4,92 | 2,58 | 4,35 | 4,56 | 4,02 |
| 18. | 3,23 | 3,52 | 0,93 | 4,26 | 3,74 | 3,88 |
| 19. | 2,12 | 3,50 | 0,30 | 4,30 | 3,62 | 3,63 |
| 20. | 2.00 | 3,49 | 1,13 | 3,06 | 3,48 | 3,43 |
| 21. | 2,00 | 3,44 | 0,72 | 3,18 | 3,05 | 2,70 |
| 22. | 1,56 | 2,79 | 3,37 | 2,80 | 1,75 | 3,13 |
| 23. | 1,23 | 2,40 | 5,76 | 2,75 | 1,80 | 2,70 |
| 24. | 1,60 | 2,61 | 6,02 | 2,65 | 1,34 | 2,27 |
| 25. | 1,34 | 1,85 | 5,53 | 2,50 | 1,75 | 2,68 |
| 26. | 1,22 | 3,05 | 6,48 | 1,80 | 2,55 | 2,41 |
| 27. | 1,50 | 5,13 | 8,90 | 2,08 | 4,08 | 2,12 |
| 28. | 3,70 | —12,05 | —28,20 | 3,12 | 5,06 | 3,27 |
| 29. | — 6,56 | 6,23 | 11,08 | 3,28 | —17,10 | 6,13 |
| 30. | 3,27 | 5,13 | 3,85 | 5,57 | 12,10 | —38,10 |
| 31. | 2,80 | 3,36 | | 6,63 | 7,66 | 16,68 |
| 32. | | | | —10,10 | 4,49 | 7,11 |
| 33. | | | | 3,00 | 3,92 | 5,24 |
| 34. | | | | 4,18 | 4,24 | 5,28 |

Tabelle 1: Askorbinsäureausscheidung von 6 schwangeren Kaninchen in mg. → Beginn der Belastung, + Belegtag, — Geburt.

In der Tabelle 1 haben wir die Tagesausscheidungen der 6 Kaninchen im Verlaufe der Tragzeit zusammengestellt. Bei Kaninchen 172 sehen wir, daß es nach Aufsättigung einen Mittelwert von 3,5 mg aufweist, nach dem Belegen steil ansteigt und am 2. Tag fast das Doppelte des Ausgangswertes erreicht. Danach folgt ein ebenso steiler Abfall der Askorkorbinsäureausscheidung innerhalb von 2 Tagen, um sich von

hier ab bis zum 17. Tag mit kleinen Abweichungen in einer Höhe von etwa 3,9 mg zu halten. Von hier an fällt die Ausscheidung konstant bis zum 27. Tag. Die Reduktionswerte betragen in diesem Abschnitt im Mittel nur noch 1,3 mg. Nach dieser Askorbinsäureretention sehen wir einen steilen Anstieg, der am 29. Tag unter der Geburt den höchsten Wert, 6,56 mg, der bisherigen Ausscheidung erreicht, um von hier wieder auf die Ausgangswerte zurückzukehren.

Einen ähnlichen Verlauf der Ausscheidungswerte wie bei Kan. 172, können wir auch bei den übrigen Tieren verfolgen. Wir gehen daher nur auf die Höchst- und Tiefwerte der einzelnen Tiere ein, bis auf Kan. 174, auf dessen Ausscheidungswerte wir im Zusammenhang mit der Abb. 1 näher zu sprechen kommen. Eine bemerkenswerte Differenz besteht lediglich in den Anfangswerten zwischen den Tieren, die nach Aufsättigung belegt wurden, und den Tieren, die wir erst belasteten, nachdem sie belegt waren. Da wir zu Beginn der Versuche beobachteten, daß einzelne Weibchen, die wir aufgesättigt hatten, sich aus unbekannten Gründen nicht belegen ließen, haben wir uns bei den letzten 3 Kaninchen für die 2. Art der Versuchsanordnung entschlossen.

Bei Kan. 180 sehen wir nach Mittelwerten von 3,3 mg in der ersten Hälfte der Tragzeit einen sehr frühen Abfall der Reduktionswerte, der am 19. Tag mit 0,3 mg den tiefsten Stand aller Versuchstiere erreicht. Mit 28,2 mg steigert das Tier am Tage des Wurfes seine Ausscheidung um das Neunfache gegenüber dem Anfang der Schwangerschaft.

181 zeigt niedrige Anfangswerte, da, wie schon erwähnt, mit der Belastung erst einen Tag nach dem Belegen begonnen wurde. Auch hier ist eine leicht vermehrte Ausscheidung nach dem Belegtag festzustellen. Nach 7 Tagen ist das Tier aufgesättigt und hält sich bis zum 19. Tag auf etwa 4,4 mg. Nach Absinken auf den Tiefstwert von 1,8 mg liegt am Wurftag das Maximum der Ausscheidung mit 10,1 mg etwas über das Doppelte über den anfänglichen Mittelwerten, danach Abfall zur Norm.

Kan. 182 liegt mit seinen Durchschnittswerten in der Mitte der Tragzeit bei 4,3 mg und hat am 24. Tag einen Tiefstwert von 1,34 mg. Das Maximum der Askorbinsäureausscheidung liegt am Wurftag bei 17,1 mg, was gegenüber dem Anfang einer Steigerung um das Vierfache entspricht.

183 schüttet nach dem Tiefstwert von 2,12 mg, mit 38,1 mg beim Wurf die größte Askorbinsäuremenge der Versuchstiere aus. Es liegt hiermit um das Zehnfache über der Ausscheidung der ersten Hälfte der Tragzeit. Da sich die mittleren Ausscheidungswerte der beschriebenen Versuchstiere im allgemei-

nen auf gleicher Höhe bewegen, und die Schwankungen im Verlauf der Schwangerschaft fast parallel verlaufen, möchten wir uns darauf beschränken, nur von Kan. 174 eine graphische Darstellung der Ausscheidungskurve zu geben.

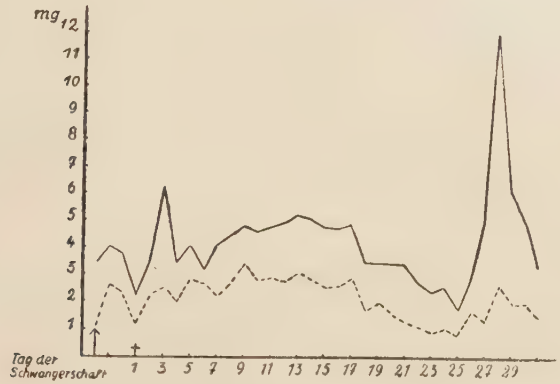


Abb. 1: ——— Askorbinsäure in mg
····· Urinmenge

Wir entnehmen der Kurve (Abb. 1), daß der Reduktionswert des Urins gleich nach Belegen steil ansteigt. Von hier aus steigt die Askorbinsäureausscheidung unter leichten Schwankungen langsam aufwärts und verweilt bis zum 17. Tag mit geringen Abweichungen in einer Höhe von 4,8 mg. Vom 18. Tag ab sinkt die Reduktionskraft des Urins gleichmäßig, um am 25. Tag mit 1,85 mg ihren tiefsten Stand zu erlangen. Jetzt steigt die Kurve sehr steil an, erreicht am Tage des Wurfes den höchsten Punkt mit 12,05 mg und liegt so nicht ganz um das Dreifache über den Durchschnittswerten der mittleren Tragzeit. Ebenso steil wie der Anstieg ist der Abfall nach dem Wurf. Aus der Kurve der täglichen Urinmenge geht hervor, daß direkte Zusammenhänge zwischen der Menge ausgeschiedener Askorbinsäure und der Urinausscheidung bestehen. Wir konnten diese Beobachtung bei allen 6 Tieren machen und verweisen auf gleiche Feststellungen beim Menschen von Winkler und Seebach 41), die annehmen, daß die Fähigkeit der Niere, Askorbinsäure zu konzentrieren, begrenzt ist, und daß bei erhöhter Ausscheidung auch reichliches Lösungswasser vorhanden sein muß.

Aus dem gesamten Verlauf der Askorbinsäureausscheidung geht hervor, daß die Kaninchen in den ersten zwei Drittel der Schwangerschaft außer einem Anstieg nach dem Belegen

keine wesentlichen Veränderungen im C-Stoffwechsel aufweisen. Die Ausscheidung hält sich auf einer konstanten Höhe und erst im letzten Drittel der Gravidität nimmt der Reduktionswert des Urins ab und läßt damit auf einen erhöhten Verbrauch des Organismus schließen. Diese Tatsache gibt auch eine Erklärung dafür, daß mangelhaft ernährte, schwangere Frauen meistens erst in den letzten Monaten der Gravidität klinische Symptome einer Hypo- oder Avitaminose aufweisen. Ueberraschend war für uns der plötzliche Anstieg der Askorbinsäureausscheidung kurz vor und unter der Geburt, der bei allen Versuchstieren vorhanden war. Da ähnliche Versuche beim Menschen nicht vorliegen, haben wir Parallelversuche bei Hausschwangeren vorgenommen.

Tab. 2

| Tage vor der Geburt | I | II | III | IV | V |
|---|---|---|---|---|---|
| 25. | 27,19 | | | | |
| 24. | 30,93 | | 31,98 | | |
| 23. | 34,01 | | 23,89 | | |
| 22. | 25,05 | | 22,24 | | |
| 21. | 21,37 | 23,66 | 25,85 | | |
| 20. | 30,78 | 18,64 | 25,33 | | |
| 19. | 18,08 | 16,12 | 22,98 | | |
| 18. | 33,38 | 11,92 | 27,56 | | |
| 17. | 31,28 | 12,74 | 26,33 | | |
| 16. | 35,65 | 12,46 | 24,26 | | |
| 15. | 27,45 | 22,88 | 22,55 | | 29,50 |
| 14. | 30,23 | 12,71 | 25,59 | | 31,17 |
| 13. | 32,19 | 22,55 | 30,62 | | 33,75 |
| 12. | 34,44 | 21,30 | 27,79 | | 21,97 |
| 11. | 32,54 | 18,80 | 27,07 | | 22,06 |
| 10. | 22,10 | 21,91 | 22,38 | | 28,55 |
| 9. | 31,17 | 15,75 | 23,09 | | 46,62 |
| 8. | 34,41 | 26,07 | 35,76 | 30,25 | 33,20 |
| 7. | 6,19 | 19,02 | 29,72 | 26,34 | 41,54 |
| 6. | 24,42 | 23,11 | 37,22 | 29,08 | 46,29 |
| 5. | 72,53 | 18,53 | 33,04 | 32,34 | 39,08 |
| 4. | 30,94 | 41,18 | 37,55 | 23,56 | 25,34 |
| 3. | 62,32 | 35,32 | 26,13 | 22,38 | 20,06 |
| 2. | 53,55 | 24,72 | 43,55 | 63,39 | 80,35 |
| 1. | 15,00 | 16,80 | 20,45 | 160,73 | 70,98 |
| Geburt | 16,59 | 20,68 | 6,38 | 54,50 | 33,45 |

Tabelle 2: Askorbinsäureausscheidung von 5 Hausschwangeren in mg.

5 Versuchspersonen, die sich etwa 30 Tage, im Fall 4 14 Tage vor dem errechneten Entbindungstermin befanden, wurden täglich 100 mg Redoxon intramuskulär injiziert. Mit der Titration des Urins, die 4 mal am Tag erfolgte, begannen wir nach 5tägiger Belastung. Alle 5 Frauen haben durch

Spontangeburt bei normaler Geburtsdauer entbunden. Die Tagesausscheidungen von Askorbinsäure sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Im Fall I, deren Ausscheidung wir in Abb. 2 graphisch dargestellt haben, liegt 8 Tage vor der Entbindung der tiefste Wert bei 6,19 mg, und 2 Tage später ist mit 72,53 mg der Höhepunkt der gesamten Ausscheidung erreicht. Nach einem Abfall auf 30,9 mg folgt wieder eine vermehrte Ausschüttung der Askorbinsäure von 62 und 53 mg, die unter der Geburt bis auf 16 mg absinkt.

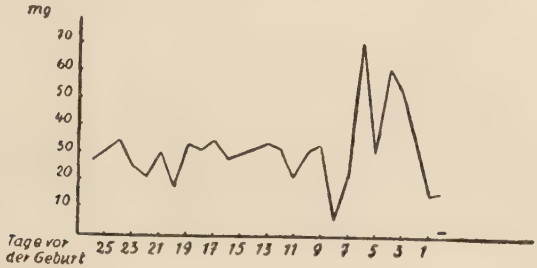


**Abb. 2: Askorbinsäureausscheidung von Fall I**

Bei der Versuchsperson III liegt das Maximum der Askorbinsäureabgabe mit 43,55 mg 2 Tage vor der Geburt, während am Entbindungstag der niedrigste Wert, 6,38 mg, auftritt.

Einen ähnlichen Verlauf zeigt Versuchsperson II, die 3 Tage vor der Geburt auf 41,18 mg ansteigt und bis zur Entbindung zur vorherigen durchschnittlichen Ausscheidung von 20 mg absinkt. Eigenartige Werte bietet Versuchsperson IV, die nach anfänglichen Mittelwerten von 25 mg am vorletzten Tag auf 63 mg und unmittelbar vor der Geburt auf 160 mg ansteigt. Hier liegt sogar die Ausscheidung 60 mg über der zugeführten Tagesdosis. Im Fall V schwanken die Werte zunächst zwischen 20 und 46 mg Askorbinsäure und gelangen 2 Tage vor der Entbindung auf 80,35 mg und danach auf 70,98 mg.

Aus den Tagesmengen ausgeschiedener Askorbinsäure dieser 5 Graviden sehen wir eindeutig kurz vor der Geburt einen Anstieg, der im Fall IV sogar das Sechsfache der anfänglichen Mittelwerte beträgt. Beim Vergleich der Ergebnisse der 6 Kaninchen und 5 Frauen untereinander, kann man feststellen, daß bei beiden im Zusammenhang mit der Geburt eine vermehrte Abgabe an Askorbinsäure erfolgt. Unterschiedlich ist hierbei, daß die Kaninchen das Maximum der Ausscheidung am Tag des Wurfes zeigen, während bei den Frauen dieser Höhepunkt in den letzten Tagen vor der Geburt liegt. Eine Erklärung für diesen neuen Befund, glauben wir in Fol-

gendem sehen zu dürfen. Runge und Mitarbeiter 42) beobachteten beim Menschen einen akuten Anstieg der Follikelhormonausscheidung im Urin am Ende der Gravidität, die der Askorbinsäureausscheidung fast parallel verläuft. Hierzu ergänzend konnte Clauberg 43) zeigen, daß das Hypophysenhinterlappenhormon und das Melanophorenhormon kurz vor und unter der Geburt im Blut ebenfalls einen Anstieg erfahren. Zur Erklärung der Follikelhormonausschüttung im Urin nimmt Clauberg an, daß kurz vor Beginn der Geburt eine besonders starke Follikelhormonproduktion von seiten der Placenta erfolgt, und daß dieses Plus an Follikelhormon biologisch nicht mehr verbraucht wird, da die Auswachsungsmöglichkeiten der Uterusmuskelzellen erschöpft sind. Welche Zellen der Placenta für die Produktion des Follikelhormons und nach Clauberg höchst wahrscheinlich auch für das Hypophysenvorderlappenhormon in Betracht kommen, ist noch ungeklärt. Clauberg hält die Rückbildung der Langhans'schen Zellschicht der Placenta in den späteren Monaten der Gravidität nicht für beweisend.

Tonutti 2) konnte, wie schon eingangs erwähnt, auf Grund histochemischer Untersuchungen nachweisen, daß Zellen, die sich in einer erhöhten Arbeitsphase befinden, einen vermehrten Vitamin C-Bedarf haben. Bei Untersuchungen von Placenten konnte er zeigen, daß Stroma und Syncytium, aber vor allem die Decidua Vitamin C anlagern. Die zähe Haftung des Vitamin C in den Deciduazellen veranlaßt ihn zu der Annahme, daß diese Zellen einen Teil des Vitamin C für die Produktion von Placentarhormonen bereitstellen, wobei er offen läßt, ob die Hormonproduktion in den Deciduazellen selbst oder in fetalen Placentarzellen erfolgt. Nach diesen histochemischen Untersuchungen ist anzunehmen, daß nach erfolgter Bereitstellung der für den Geburtsbeginn notwendigen Hormone, die hormonproduzierenden Zellen sich des Vitamin C entledigen. Die Folge hiervon ist beim gesättigten Organismus die Ausschüttung, der bis dahin retinierten Askorbinsäure, die sogar soweit gehen kann, daß evtl. vorhandene Depots mit entleert werden, denn nur so ist die, über die zugefügte Askorbinsäuremenge hinausgehende Ausscheidung zu erklären.

Man muß auch annehmen, daß die beobachtete Erhöhung der Ascorbinsäurewerte nach dem Belegen der Tiere in Korrellation zu hormonalen Schwankungen in dieser Zeit steht.

## Zusammenfassung.

Es wurde bei 6 Kaninchen, die unter gleichen Versuchsbedingungen standen, und die wir täglich mit 50 mg Re-

doxon intramuskulär belasteten, die Vitamin C-Tagesausscheidung während der Gravidität festgestellt. Außer einem kurzen Anstieg nach dem Belegen, erfährt die Askorbinsäureausscheidung in den ersten zwei Drittel der Gravidität keine wesentlichen Schwankungen. Erst im letzten Drittel der Tragzeit sinkt die Reduktionskraft des Urins ab und läßt so auf einen erhöhten Vitamin C-Verbrauch schließen. Am Wurftag steigt die Askorbinsäureausscheidung steil an, um nach dem Wurf zu den Werten der mittleren Tragzeit abzusinken.

Parallelversuche, die bei täglich mit 100 mg Redoxon intramuskulär belasteten Hausschwangeren durchgeführt wurden, zeigten ebenfalls eine vermehrte Askorbinsäureausscheidung kurz vor der Geburt.

Es ist anzunehmen, daß der Anstieg der C-Ausscheidung unter der Geburt, im Zusammenhang steht mit Beobachtungen von Runge über vermehrte Follikelhormonausscheidung im Urin und Clauberg über Anstieg des Hypophysenhinterlappenhormons und Melanophorenhormons im Blut.

Auch der nach dem Belegen beobachtete Anstieg der Askorbinsäureausscheidung ist unseres Erachtens auf durch die Kopulation bedingte hormonale Umstellungen zurückzuführen.

## Literatur.


1. v. Szent-Györgyi: Dtsch. Med. Woschrft. 1934, S. 556.
2. E. Tonutti: Ztschrft. f. klin. Med. Bd. 132, S. 462:
3. Göthlin: Acta Med. Scand. 1937, 92/1.
4. Van Eekelen: Acta brev. Neerl. 1936, 165.
5. Widenbauer: Klin. Woschrft. 1937, 600.
6. Heinemann: Bioch. Journ. 1936, 30, 22, 99.
7. Meiling: Zentralbl. f. innere Med. 1937, 289.
8. Van Wersch: Acta brev. Neerl. 1936, 86.
9. Schröder u. Mitarb.: Mü. Med. Wochenschrift. 1935. 988.
10. v. Szent-Györgyi: Verhdl. dtsch. Ges. innerer Med. 1934, 426.
11. Wacholder u. Hamel: Klin. Woschrft. 1937, 1105, 1937/1740, 1938/5.
12. Stepp: Stepp-Kühnau-Schröder: Die Vitamine.
13. A. Höjer: Acta paediatr. (Stockh.) 1934, Suppl.
14. Gander u. Niederberger: Mü. Med. Wochenschrft. 1936, 1386.
15. Sieburg: Dtsch. Med. Woschrft. 1937, Beil. Arzt und Sport. S. 11.
16. Pfannenstiel: Mü. Med. Woschft. 1937.
17. Jusatz: Balneologe 1935, 355.
18. Rominger: Z. Volksernährung 1935, 370.
19. Lauber u. Mitarb.: Klin. Wochenschft. 1937, 1274, 1313, 1272.
20. Trück: Ztschft. f. Vitaminforschung, 1938, 16.
21. Stepp: Stepp-Kühnau-Schröder: Die Vitamine.
22. Neuweiler: Arch. f. Gyn. 1936, Bd. 162, 384.
23. Törek u. Neufeld: Klin. Woschft. 1936, 417.
24. Gaehtgens u. Werner: Klin. Woschft. 1937, 843.
25. Jezzler u. Kapp: Ztschft. f. klin. Med. 1936, 130.
26. Neuweiler: Ztschft. f. Geb. u. Gyn. Bd. 116, 1.
27. Van Eekelen, Emmerie u. Wolff: Ztschft. f. Vitaminforschung, 1937, Bd. 6, 150.
28. Baumann u. Rappold: Ztschft. f. Vitaminforschung, 1937, Bd. 6, 1.
29. Widenbauer u. Kühner: Ztschft. f. Vitaminforschung, 1937, Bd. 6, 50.
30. Bucher: Mü. Med. Woschft. 1937, 734.

31. Gaehtgens: Arch. f. Gyn. Bd. 164, 571.
32. H. Winkler u. Heins: Ztschft. f. Geb. u. Gyn. 1938, Bd. 117.
33. Mouriquand u. Schön: C. R. Acad. Sci. 1933, 203.
34. Rohmer, Bezssonoff u. Stoerr: Nourrisson 1934, 21, 350.
35. Neuweiler: Ztschft. f. Vitaminforschung, Bd. 6, 1937, 75.
36. Gaehtgens: Klin. Woschft. 1937, 444.
37. H. Winkler: Mü. Med. Woschft. 1938, 476.
38. E. Glanzmann: Ergeb. d. Vitamin- u. Hormonforschung, 1938, 50.
39. Gaehtgens: Klin. Woschft. 1938, 726.
40. Jezzler u. Niederberger: Klin. Woschft. 1936, 710.
41. H. Winkler u. Seebach: Monatsschrift f. Geb. u. Gyn. Bd. 108, 167.
42. Runge u. Mitarb.: Arch. f. Gyn. Bd. 149, 608.
43. C. Clauberg: Ztschft. f. Geb. u. Gyn. Bd. 116, 479.

# Lebenslauf.

Am 25. Dezember 1913 wurde ich als Sohn des Kaufmannes Ernst Kirchbrücher und seiner Ehefrau, Amalie geb. Lempp in Lünen/Westf. geboren.

Ich besuchte die Volksschule und danach das Freiherr vom Stein-Realgymnasium in Lünen, wo ich Ostern 1933 die Reifeprüfung bestand. Nachdem ich im Arbeitsdienst gedient hatte, ging ich im W.S. 1933/34 zur Universität Marburg und studierte von Anfang Medizin. In Marburg legte ich nach dem 2. Semester den 1. Abschnitt und nach dem 5. Semester den 2. Abschnitt der ärztlichen Vorprüfung ab. Die ersten 3 klinischen Semester verbrachte ich an den Universitäten: Kiel, Freiburg und München. In den 2 letzten Semestern meines Studiums war ich wieder in Marburg immatrikuliert.

Meine akademischen Lehrer waren:

in Marburg:
Alverdes, Baumann, Becher, Claussen, Dittler, Förster, Gremels, Grüneisen, Grüter, Kehrer, Klapp, Klewitz, Kutscher, Meerwein, Nauck, Pfannenstiel, Versé, Winkler, Zeiger;

in Kiel:
Anschütz, Chrometzka, Siegmund.

in Freiburg:
Bacmeister, Bohnenkamp, Büchner, Jansen, Stühmer.

in München:
Brünings, Eymer, Kisskalt, Magnus, von Pfaundler, Schittenhelm.